

542,635

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 8 月 12 日 (12.08.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/067526 A1

(51) 国際特許分類: C07D 307/58, A61K 31/593, A61P 3/10, 3/14, 5/20, 9/12, 11/00, 17/06, 17/10, 17/14, 19/00, 19/08, 19/10, 29/00, 35/00, 43/00, B01D 9/02

(74) 代理人: 三原 秀子 (MIHARA, Hideko); 〒1000011 東京都千代田区内幸町二丁目1番1号 株式会社帝人知的財産センター内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/000817

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) 国際出願日: 2004 年 1 月 29 日 (29.01.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-023365 2003 年 1 月 31 日 (31.01.2003) JP

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝人ファーマ株式会社 (TEIJIN PHARMA LIMITED) [JP/JP]; 〒1000011 東京都千代田区内幸町二丁目1番1号 Tokyo (JP).

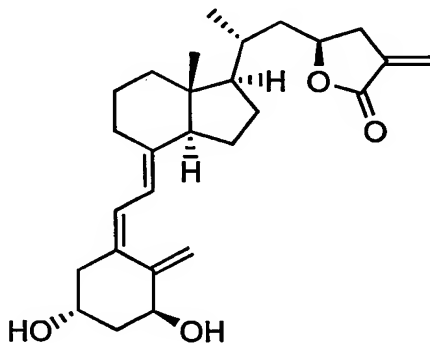
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 竹之内 一弥 (TAKENOUCHI, Kazuya) [JP/JP]; 〒1910065 東京都日野市旭が丘四丁目3番2号 帝人ファーマ株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP). 真鍋 健次 (MANABE, Kenji) [JP/JP]; 〒1910065 東京都日野市旭が丘一丁目13番6号 Tokyo (JP).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CRYSTAL OF (23S)-1 $\alpha$ -HYDROXY-27-NOR-25-METHYLENEVITAMIN D<sub>3</sub>-26,23-LACTONE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME(54) 発明の名称: (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラク톤の結晶およびその製造方法

(1)

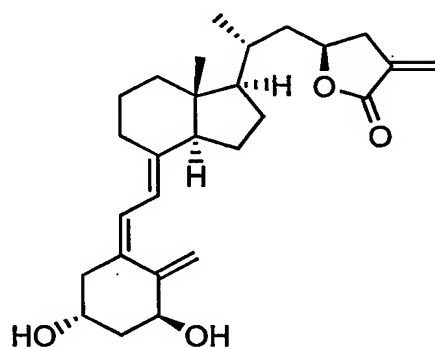
(57) Abstract: Crystals of (23S)-1 $\alpha$ -hydroxy-27-nor-25-methylenevitamin D<sub>3</sub>-26,23-lactone (represented by the following formula) which show a specific X-ray powder diffraction pattern or infrared spectral pattern. (1)



---

(57) 要約:

特定のX線粉末回折パターンまたは赤外分光パターンを示す(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトン(次式)の結晶。



(1)

## 明 細 書

(23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26,  
23-ラクTONの結晶およびその製造方法

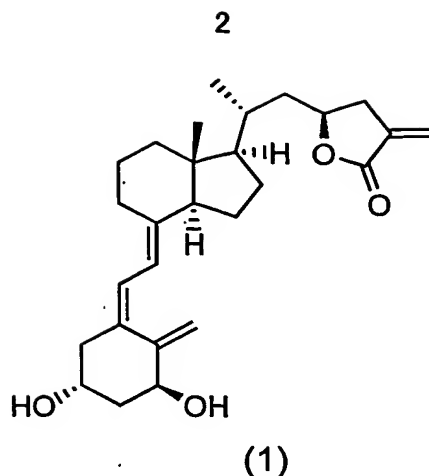
5

## 技術分野

本発明は、(23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONの結晶、それらの製造方法、およびそれらを含む医薬組成物に関する。本発明の化合物は、ビタミンD<sub>3</sub>レセプター結合能を有し、骨粗  
10 鬆症、悪性腫瘍、乾癬症、副甲状腺機能亢進症、炎症性呼吸器疾患、関節リウマチ、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、皮膚炎、高カルシウム血症、または骨パジェット病 (Paget's disease of bone) 等の治療薬として用いる。

## 15 背景技術

一般的に、医薬原薬の製造において、原薬を結晶状態、さらには結晶形の特定された結晶状態で得ることは、非晶質体で得ることに比較して、原薬および医薬組成物の保存安定性や製造工程のコントロール等において有利である。下記式(1)で示される(23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26,  
20 23-ラクTONは、骨形成促進作用(国際公開第95/33716号パンフレット参照。)、好中球浸潤抑制作用(国際公開第00/24712号パンフレット参照。)、骨吸収抑制作用(国際公開第02/15894号パンフレット参照。)、副甲状腺ホルモン分泌抑制作用(国際公開第02/17911号パンフレット参照。)等を有することが報告されている。



しかし、上記明細書には該化合物の結晶に関しては何ら記載されておらず、そこで検討された (23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンは、いずれも非晶質体である。

#### 発明の開示

本発明の目的は、(23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶およびその製造方法を提供することである。

また、本発明の目的は、(23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶を有効成分として含有する医薬組成物を提供することである。

本発明者らは、上記目的で研究した結果、該化合物を有機溶媒または有機溶媒と水の混合溶媒から晶析を行うことにより結晶が得られることを見出し、以下の発明に到達した。

すなわち、本発明は、以下の (1) ないし (14) のように整理することができる。

(1) 反射角度  $2\theta$  で表わして、ほぼ  $12.65^\circ$ 、 $15.05^\circ$ 、 $15.20^\circ$ 、 $16.85^\circ$ 、 $17.30^\circ$ 、 $17.50^\circ$ 、 $18.70^\circ$ 、および  $19.10^\circ$  に特徴的なピークを有するX線粉末回折パターンを示す、(23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶。

- (2) 赤外分光分析において、 $3482\text{ cm}^{-1}$ 、 $2946\text{ cm}^{-1}$ 、 $1744\text{ cm}^{-1}$ 、 $1663\text{ cm}^{-1}$ 、 $1433\text{ cm}^{-1}$ 、 $1364\text{ cm}^{-1}$ 、 $1281\text{ cm}^{-1}$ 、 $1144\text{ cm}^{-1}$ 、 $1038\text{ cm}^{-1}$ 、 $957\text{ cm}^{-1}$ 、 $897\text{ cm}^{-1}$ 、 $816\text{ cm}^{-1}$ 、 $741\text{ cm}^{-1}$ 、 $627\text{ cm}^{-1}$ 、および $534\text{ cm}^{-1}$ に特徴的なピークを有する、(23S) -1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラク
- 5 トンの結晶。
- (3) (23S) -1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラク トンを有機溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させる ことにより得られる上記(1)または(2)に記載の結晶。
- 10 (4) (23S) -1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラク トンを有機溶媒および水からなる混合溶媒に溶解して溶液を得、 その溶液から結晶化させることにより得られる上記(1)または(2)に記載の結晶。
- (5) 前記有機溶媒がメタノール、エタノール、アセトニトリル、酢酸メチル、酢 酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、蟻酸メチル、蟻酸エチル、および酢
- 15 酸からなる群から選ばれる1種または2種以上の有機溶媒である、上記(3)または (4)に記載の結晶。
- (6) 上記(1)ないし(5)のいずれか1項に記載の(23S) -1 $\alpha$ -ヒドロ キシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラク トンの結晶を有 効成分として含有する医薬組成物。
- 20 (7) 骨粗鬆症、悪性腫瘍、乾癬症、副甲状腺機能亢進症、炎症性呼吸器疾患、関 節リウマチ、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、皮膚炎、高カルシウム血症、 または骨パジェット病(Paget's disease of bone)の治療 薬である上記(6)に記載の医薬組成物。

(8) (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラク톤を有機溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることを特徴とする、上記(1)または(2)に記載の結晶の製造方法。

5 (9) (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラク톤を有機溶媒および水からなる混合溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることを特徴とする、上記(1)または(2)に記載の結晶の製造方法。

(10) 前記有機溶媒がメタノール、エタノール、アセトニトリル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、蟻酸メチル、蟻酸エチル、および酢酸からなる群から選ばれる1種または2種以上の有機溶媒である、上記(8)または(9)に記載の製造方法。

(11) 前記有機溶媒がメタノール、エタノール、アセトニトリル、および酢酸からなる群から選ばれる1種または2種以上の有機溶媒である、上記(8)または(9)に記載の製造方法。

15 (12) 前記有機溶媒がアセトニトリルである、上記(8)または(9)に記載の製造方法。

(13) 前記有機溶媒がメタノールである、上記(8)または(9)に記載の製造方法。

20 (14) 前記有機溶媒がエタノールである、上記(8)または(9)に記載の製造方法。

#### 図面の簡単な説明

図1は(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラク톤の非晶質のXRDパターンを示す図である。

図2は(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONのメタノールと水の混合溶媒から結晶化したA晶のXRDパターンを示す図である。

図3は(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONのエタノールと水の混合溶媒から結晶化したA晶のXRDパターンを示す図である。

図4は(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONのアセトニトリルと水の混合溶媒から結晶化したA晶のXRDパターンを示す図である。

図5は(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONのアセトニトリルから結晶化したA晶のXRDパターンを示す図である。

図6は(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONの蟻酸エチルから結晶化したA晶のXRDパターンを示す図である。

図7は(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONの酢酸エチルから結晶化したA晶のXRDパターンを示す図である。

## 20 発明を実施するための最良の形態

本発明の結晶は、反射角度2 $\theta$ で表わして、ほぼ12.65°、15.05°、15.20°、16.85°、17.30°、17.50°、18.70°、および19.10°に特徴的なピークを有するX線粉末回折(XRD)パターンを有することを特徴とする。なお、他の結晶と区別するために、この結晶をA晶とよぶ。

また、本発明の結晶は、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラク톤を有機溶媒あるいは有機溶媒と水の混合溶媒に溶解し、その溶液から該化合物を結晶化させることにより製造することができる。

かかる有機溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトニトリル、酢酸メチル、

5 酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、蟻酸メチル、蟻酸エチル、酢酸などをを用いることができる。これらは単独で用いても、2種以上の混合溶媒で用いてもよい。これらの中でも好ましい有機溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトニトリル、または酢酸を挙げることができる。特に好ましい有機溶媒系としては、有機溶媒単独系としてはアセトニトリル、メタノール、エタノールが、有機溶媒と水との混合溶媒系としてはメタノールと水、エタノールと水、アセトニトリルと水、酢酸と水の各系を挙げることができる。有機溶媒と水との混合溶媒系の場合、両者の量比は、有機溶媒：水＝1：10から10：1が好ましい。

10

本発明の結晶の製造は、種々の方法で実施できるが、典型例は以下のようなものである。

有機溶媒から析出させる場合、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラク톤を室温ないし有機溶媒の沸点の温度で溶媒に溶解し、その後-20℃ないし室温の温度に冷却し、静置し、析出した結晶をろ別して減圧下で乾燥する。

15

有機溶媒と水との混合溶媒から析出させる場合、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラク톤を室温ないし有機溶媒の沸点の温度で有機溶媒に溶解し、放冷しながら水を加える。その後-20℃ないし室温の温度に冷却し、静置し、析出した結晶をろ別して減圧下で乾燥する。

20

なお、一般に、特定の結晶形の結晶を純粋に調製しようとしても、他の晶形または非晶質の混入を完全には排除できない場合がある。本発明の(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラク톤の結晶を

25 調製する工程でもその可能性を完全には否定できない。本発明は実質的に純粋なA晶

またはその製造方法なのであって、本発明には、こうした微量の混入物がある結晶またはその製造法も包含される。こうしたものでも、原薬および医薬組成物の保存安定性といった本発明の効果が奏されるからである。

このようにして得られる (23S) -1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONの結晶は、種々の晶形をとる可能性があるが、特に上述のA晶が好適である。この結晶は、実施例で述べるように、非晶質体に比較して保存安定性が飛躍的に向上することが明らかとなった。したがって、このような結晶は原薬および医薬組成物の保存安定性や製造工程のコントロール等において有利であり、医薬品製造上有用である。

10     なお、本発明に用いられる (23S) -1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONは、例えば、WO 95/33716号明細書に記載の方法で製造することができる。

本発明の (23S) -1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONの結晶を有効成分として含有する医薬組成物は、骨形成促進作用、好中球浸潤抑制作用、骨吸収抑制作用、副甲状腺ホルモン分泌抑制作用等を有する。したがって、本発明の (23S) -1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONの結晶を含有する医薬組成物は、骨粗鬆症、悪性腫瘍、乾癬症、副甲状腺機能亢進症、炎症性呼吸器疾患、関節リウマチ、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、皮膚炎、高カルシウム血症、または骨パジェット病等の治療に有効な治療剤とすることができる。

本発明の医薬組成物は、有効成分である (23S) -1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONの結晶と、以下に示すような担体を含有することができる。すなわち、製剤が錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤の場合、担体は、ラクトース、スターチ、炭酸カルシウム、結晶性セルロース、あるいはケイ酸などの賦形剤；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、リン酸カルシウ

- ム、あるいはポリビニルピロリドン等の結合剤；アルギン酸ナトリウム、重ソウ、ラウリル硫酸ナトリウムやステアリン酸モノグリセライド等の崩壊剤；グリセリン等の潤滑剤；カオリン、コロイド状シリカ等の吸収剤；タルク、粒状ホウ酸などの潤滑剤などが挙げられる。製剤が液剤、懸濁剤、シロップ剤などの液体製剤の場合、担体は、
- 5 例えばトリカプリリン、トリアセチン、ヨード化ケシ油脂肪酸エステル等のグリセロールエステル類；水；エタノール等のアルコール類；流動パラフィン、ココナッツ油、大豆油、ゴマ油、トウモロコシ油等の油性基剤などが挙げられる。製剤が静脈内、皮下、筋肉内投与製剤の場合、担体は、生理食塩水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールまたはオリーブ油のような植物油、オレイン酸エチル、ヨード化ケシ
- 10 油脂肪酸エステルのような注射しうる有機エステル類などが挙げられる。製剤が軟膏の場合、担体は、ヒマシ油、オリーブ油、ゴマ油、サフラワー油などの脂肪油；ラノリン；白色、黄色もしくは親水ワセリン；ロウ；オレイルアルコール、イソステアリルアルコール、オクチルイドデカノール、ヘキシルデカノールなどの高級アルコール類；グリセリン、ジグリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ソル
- 15 ビトール、1，3-ブタンジオールなどのグリコール類などが挙げられる。

本発明の有効成分の治療有効量は、投与経路、患者の年齢、性別、疾患の程度によって異なるが、通常0.001～10000 $\mu$ g/日程度であり、投与回数は通常1～3回/日ないし1～3回/週であり、このような条件を満足するように医薬組成物を調製するのが好ましい。

20

## 実施例

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれによって限定されるものではない。

### <参考例1>

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26,  
23-ラク톤の非晶質の製造

WO 95/33716号明細書に記載の方法で製造した(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラク톤6.8gを、

- 5 以下条件でHPLC分取精製した。

カラム: 100 $\phi$ ×500mm、C18

移動相: 65% (MeOH/CH<sub>3</sub>CN=3/5) /H<sub>2</sub>O

流量: 300mL/分

検出: 265nm

- 10 サンプル: 6.8g/MeOH 40mL、10回に分けて注入、分取。

該化合物画分を減圧濃縮し、析出した固体をテフロンメンブランフィルター(2 $\mu$ m、親水性、ADVANTEC社製)でろ取し、-30℃の冷凍庫で1時間放置後、凍結乾燥器で12時間乾燥すると、該化合物の非晶質体が2.0g得られた。このサンプルのXRDパターンを図1に示す。なお、XRDの測定方法は下記のように行っ

- 15 た。

サンプル調製: メノウ乳鉢で粉碎後、ガラス試料台に充填し測定に供した。

機器: RIGAKU ROTAFLEX RU300

X線ソース: Cu-K $\alpha$  ( $\lambda$ =1.5418オングストローム)、50kV-200mA

- 20 スリット: DS1°-SS1°-RS0.15mm-Graphite

Monochrometer-0.45mm

メソッド: 2 $\theta$ - $\theta$ スキャン、0.05ステップ/1秒、スキャン範囲5-50°

<実施例1>

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26,

- 25 23-ラク톤のA晶の製造 (メタノールと水の混合溶媒からの結晶化)

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトン200mgを、メタノール500 $\mu$ Lに55℃で溶解した。溶液を室温に放冷後、ゆっくり攪拌しながら水120 $\mu$ Lを加え、室温で静置した。結晶析出後、15℃で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶が138mg得られた。この結晶のXRDパターンを図2に示す。なお、XRDの測定方法は参考例1記載と同じ方法で行った。

また、このA晶について赤外分光分析を行ったところ、3482cm<sup>-1</sup>、2946cm<sup>-1</sup>、1744cm<sup>-1</sup>、1663cm<sup>-1</sup>、1433cm<sup>-1</sup>、1364cm<sup>-1</sup>、1281cm<sup>-1</sup>、1144cm<sup>-1</sup>、1038cm<sup>-1</sup>、957cm<sup>-1</sup>、897cm<sup>-1</sup>、816cm<sup>-1</sup>、741cm<sup>-1</sup>、627cm<sup>-1</sup>、および534cm<sup>-1</sup>に特徴的なピークが認められた。

#### <実施例2>

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶の製造 (エタノールと水の混合溶媒からの結晶化)

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトン200mgを、エタノール500 $\mu$ Lに60℃で溶解した。溶液を室温に放冷後、ゆっくり攪拌しながら水300 $\mu$ Lを加え、室温で静置した。結晶析出後、15℃で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶が134mg得られた。この結晶のXRDパターンを図3に示す。なお、XRDの測定方法は参考例1記載と同じ方法で行った。

#### <実施例3>

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶の製造 (アセトニトリルと水の混合溶媒からの結晶化)

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトン200mgを、アセトニトリル300 $\mu$ Lに加熱溶解した。溶液を25 $^{\circ}$ Cに冷却し、ゆっくり攪拌しながら水45 $\mu$ Lを加え、室温で静置した。結晶析出後、20 $^{\circ}$ Cで2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶が80mg得られた。この結晶のXRDパターンを図4に示す。なお、XRDの測定方法は参考例1記載と同じ方法で行った。

<実施例4>

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶の製造 (酢酸と水の混合溶媒からの結晶化)

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトン200mgを、酢酸400 $\mu$ Lに60 $^{\circ}$ Cで溶解した。溶液を室温に放冷後、ゆっくり攪拌しながら水300 $\mu$ Lを加え、室温で静置した。結晶析出後、15 $^{\circ}$ Cで2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶が94mg得られた。

<実施例5>

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶の製造 (アセトニトリルからの結晶化)

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトン200mgを、アセトニトリル300 $\mu$ Lに加熱溶解した。溶液を25 $^{\circ}$ Cに冷却し、静置した。結晶析出後、20 $^{\circ}$ Cで2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶が94mg得られた。

この結晶のXRDパターンを図5に示す。なお、XRDの測定方法は参考例1記載と同じ方法で行った。

<実施例6>

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26,

5 23-ラクTONのA晶の製造 (蟻酸メチルからの結晶化)

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26,  
23-ラクTON 100mgを蟻酸メチル150 $\mu$ Lに加熱溶解した。溶液を25℃に  
冷却し、静置した。結晶析出後、20℃で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ  
取し、室温減圧下で乾燥すると(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-  
10 メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONのA晶が90mg得られた。

<実施例7>

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26,

23-ラクTONのA晶の製造 (蟻酸エチルからの結晶化)

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26,  
15 23-ラクTON 100mgを、蟻酸エチル100 $\mu$ Lに加熱溶解した。溶液を25℃  
に冷却し、静置した。結晶析出後、20℃で2日間さらに静置した。析出した結晶を  
ろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-2  
5-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONのA晶が120mg得られた。こ  
の結晶のXRDパターンを図6に示す。なお、XRDの測定方法は参考例1記載と同  
20 じ方法で行った。

<実施例8>

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26,

23-ラクTONのA晶の製造 (酢酸メチルからの結晶化)

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26,  
25 23-ラクTON 100mgを、酢酸メチル100 $\mu$ Lに加熱溶解した。溶液を25℃

に冷却し、静置した。結晶析出後、20℃で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONのA晶が100mg得られた。

<実施例9>

- 5 (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONのA晶の製造 (酢酸エチルからの結晶化)

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTON100mgを、酢酸エチル150 $\mu$ Lに加熱溶解した。溶液を25℃に冷却し、静置した。結晶析出後、20℃で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONのA晶が114mg得られた。この結晶のXRDパターンを図7に示す。なお、XRDの測定方法は参考例1記載と同じ方法で行った。

<実施例10>

- 15 (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONのA晶の製造 (酢酸イソプロピルからの結晶化)

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTON100mgを、酢酸イソプロピル120 $\mu$ Lに加熱溶解した。溶液を25℃に冷却し、静置した。結晶析出後、20℃で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONのA晶が110mg得られた。

<実施例11>

- 25 (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONのA晶の製造 (酢酸イソブチルからの結晶化)

(23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトン100mgを、酢酸イソブチル150 $\mu$ Lに加熱溶解した。溶液を25℃に冷却し、静置した。結晶析出後、20℃で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶が106mg得られた。

#### <実施例12>

#### (23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの非晶質体とA晶の安定性試験

参考例1で得られた非晶質体、実施例1で得られたA晶（メタノールと水の混合溶媒から晶析したサンプル）、および実施例2で得られたA晶（エタノールと水の混合溶媒から晶析したサンプル）について、60℃、遮光下で7日間保存した。このサンプルをエタノールに溶解し、HPLC（A=95%水/アセトニトリル、B=95%アセトニトリル/水、B=63%、265nm検出）にてサンプル残存量を定量した。結果を次表に示す。なお、「残存量」とは初期サンプル量を100%としたときの相対量（%）を意味する。

サンプル	残存量 (%)
非晶質体 (参考例1)	2.3
A晶 (実施例1、メタノールと水の混合溶媒から晶析)	89.8
A晶 (実施例2、エタノールと水の混合溶媒から晶析)	87.2

この結果から、本発明の(23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶は、非晶質体に比較して保存安定性が飛躍的に向上することが明らかとなった。したがって、このような結晶は原薬およ

び医薬組成物の保存安定性や製造工程のコントロール等において有利であり、医薬品製造上有用である。

#### 産業上の利用分野

- 5 本発明の(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラク톤の結晶は、医薬品の有効成分として用いられる。そして、本発明の結晶を用いれば、原薬としても医薬組成物としても保存安定性の面で有利である。また、それらの製造工程のコントロールにおいても有利である。

## 請求の範囲

1. 反射角度  $2\theta$  で表わして、ほぼ  $12.65^\circ$ 、 $15.05^\circ$ 、 $15.20^\circ$ 、 $16.85^\circ$ 、 $17.30^\circ$ 、 $17.50^\circ$ 、 $18.70^\circ$ 、および  $19.10^\circ$  に
- 5 特徴的なピークを有するX線粉末回折パターンを示す、 $(23S)$ - $1\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミン $D_3$ -26、23-ラクトンの結晶。
2. 赤外分光分析において、 $3482\text{ cm}^{-1}$ 、 $2946\text{ cm}^{-1}$ 、 $1744\text{ cm}^{-1}$ 、 $1663\text{ cm}^{-1}$ 、 $1433\text{ cm}^{-1}$ 、 $1364\text{ cm}^{-1}$ 、 $1281\text{ cm}^{-1}$ 、 $1144\text{ cm}^{-1}$ 、 $1038\text{ cm}^{-1}$ 、 $957\text{ cm}^{-1}$ 、 $897\text{ cm}^{-1}$ 、 $816\text{ cm}^{-1}$ 、 $741\text{ cm}^{-1}$ 、 $627\text{ cm}^{-1}$ 、および  $534\text{ cm}^{-1}$  に特徴的なピークを有する、 $(23S)$ - $1\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミン $D_3$ -26、23-ラクトンの結晶。
- 10 3.  $(23S)$ - $1\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミン $D_3$ -26、23-ラクトンを有機溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることにより得られる請求項1または2に記載の結晶。
4.  $(23S)$ - $1\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミン $D_3$ -26、23-ラクトンを有機溶媒および水からなる混合溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることにより得られる請求項1または2に記載の結晶。
- 20 5. 前記有機溶媒がメタノール、エタノール、アセトニトリル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、蟻酸メチル、蟻酸エチル、および酢酸

からなる群から選ばれる1種または2種以上の有機溶媒である、請求項3または4に記載の結晶。

6. 請求項1ないし5のいずれか1項に記載の(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONの結晶を有効成分として含有する医薬組成物。

7. 骨粗鬆症、悪性腫瘍、乾癬症、副甲状腺機能亢進症、炎症性呼吸器疾患、関節リウマチ、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、皮膚炎、高カルシウム血症、または骨パジェット病の治療薬である、請求項6に記載の医薬組成物。

8. (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONを有機溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることを特徴とする、請求項1または2に記載の結晶の製造方法。

15

9. (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクTONを有機溶媒および水からなる混合溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることを特徴とする、請求項1または2に記載の結晶の製造方法。

20

10. 前記有機溶媒がメタノール、エタノール、アセトニトリル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、蟻酸メチル、蟻酸エチル、および酢酸からなる群から選ばれる1種または2種以上の有機溶媒である、請求項8または9に記載の製造方法。

25

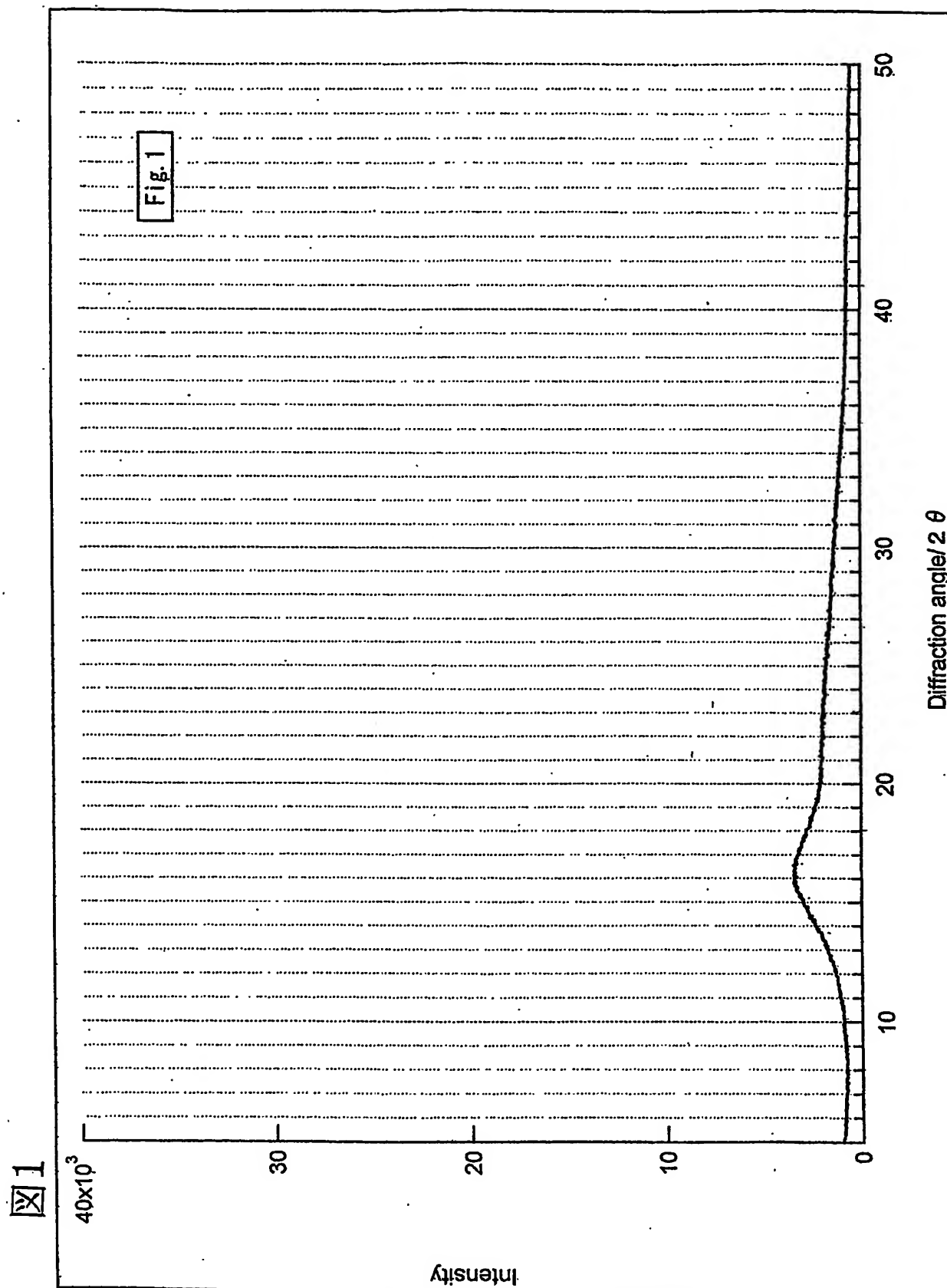
1 1. 前記有機溶媒がメタノール、エタノール、アセトニトリル、および酢酸からなる群から選ばれる1種または2種以上の有機溶媒である、請求項8または9に記載の製造方法。

5 1 2. 前記有機溶媒がアセトニトリルである、請求項8または9に記載の製造方法。

1 3. 前記有機溶媒がメタノールである、請求項8または9に記載の製造方法。

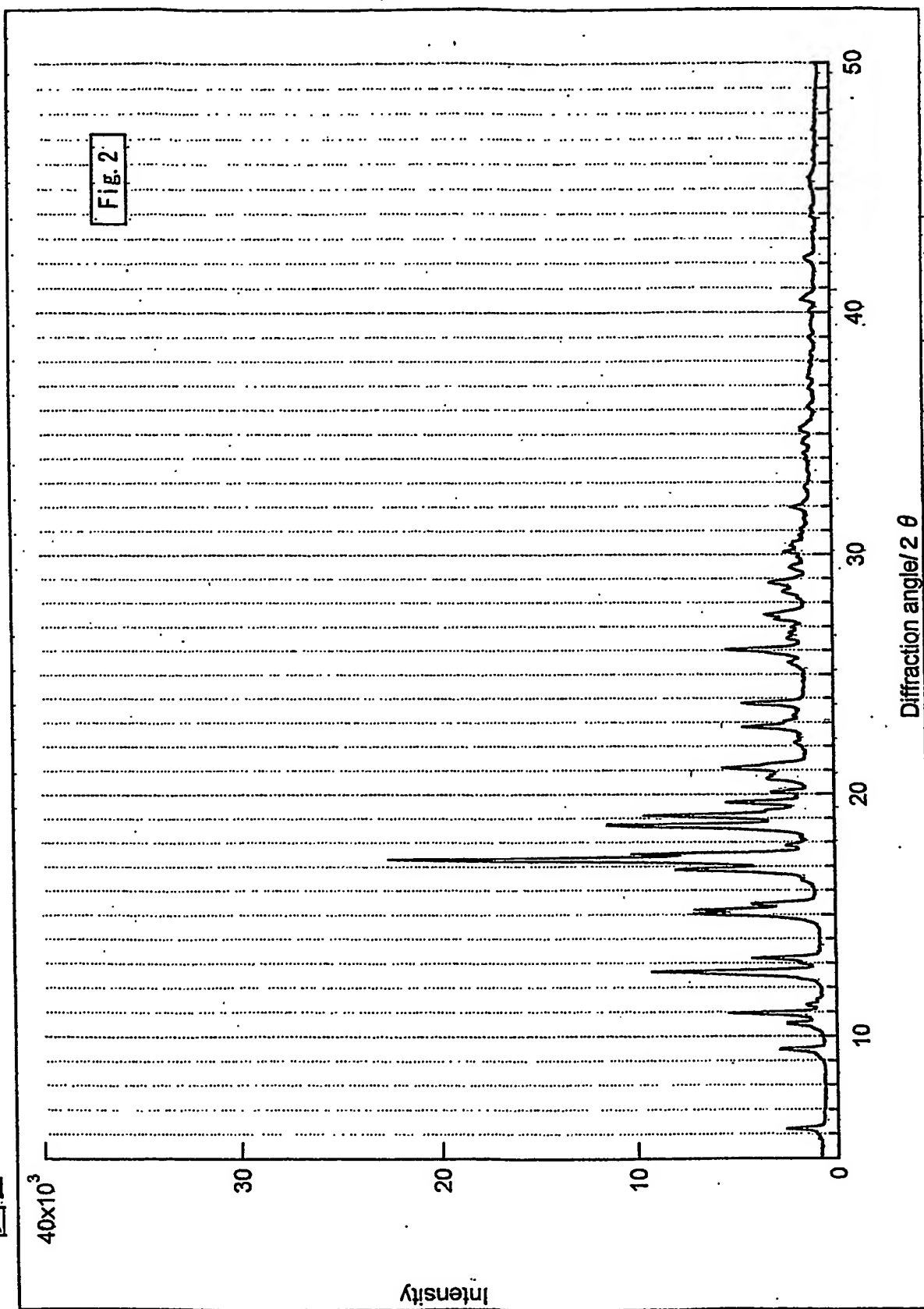
1 4. 前記有機溶媒がエタノールである、請求項8または9に記載の製造方法。

1/7

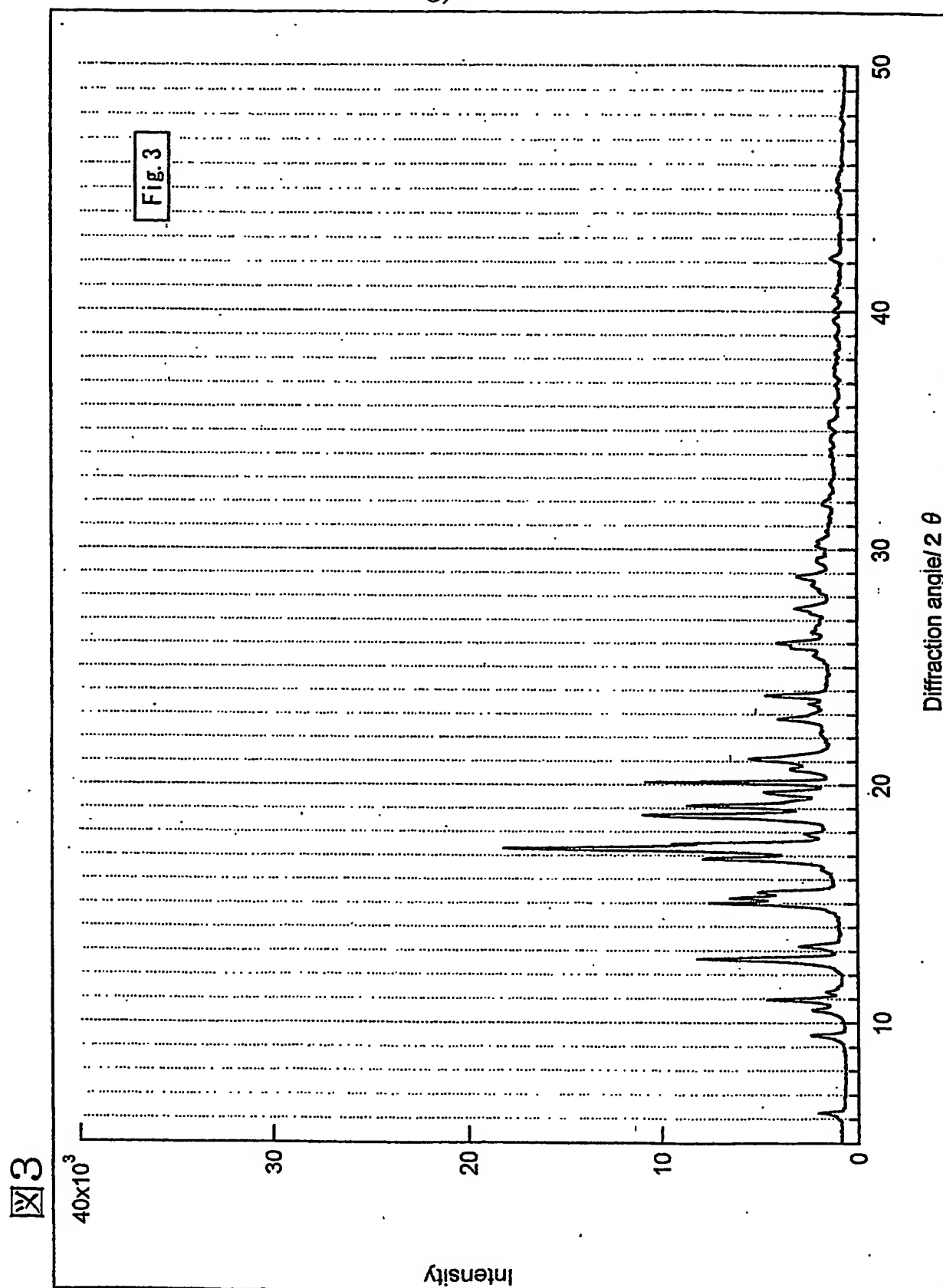


2/7

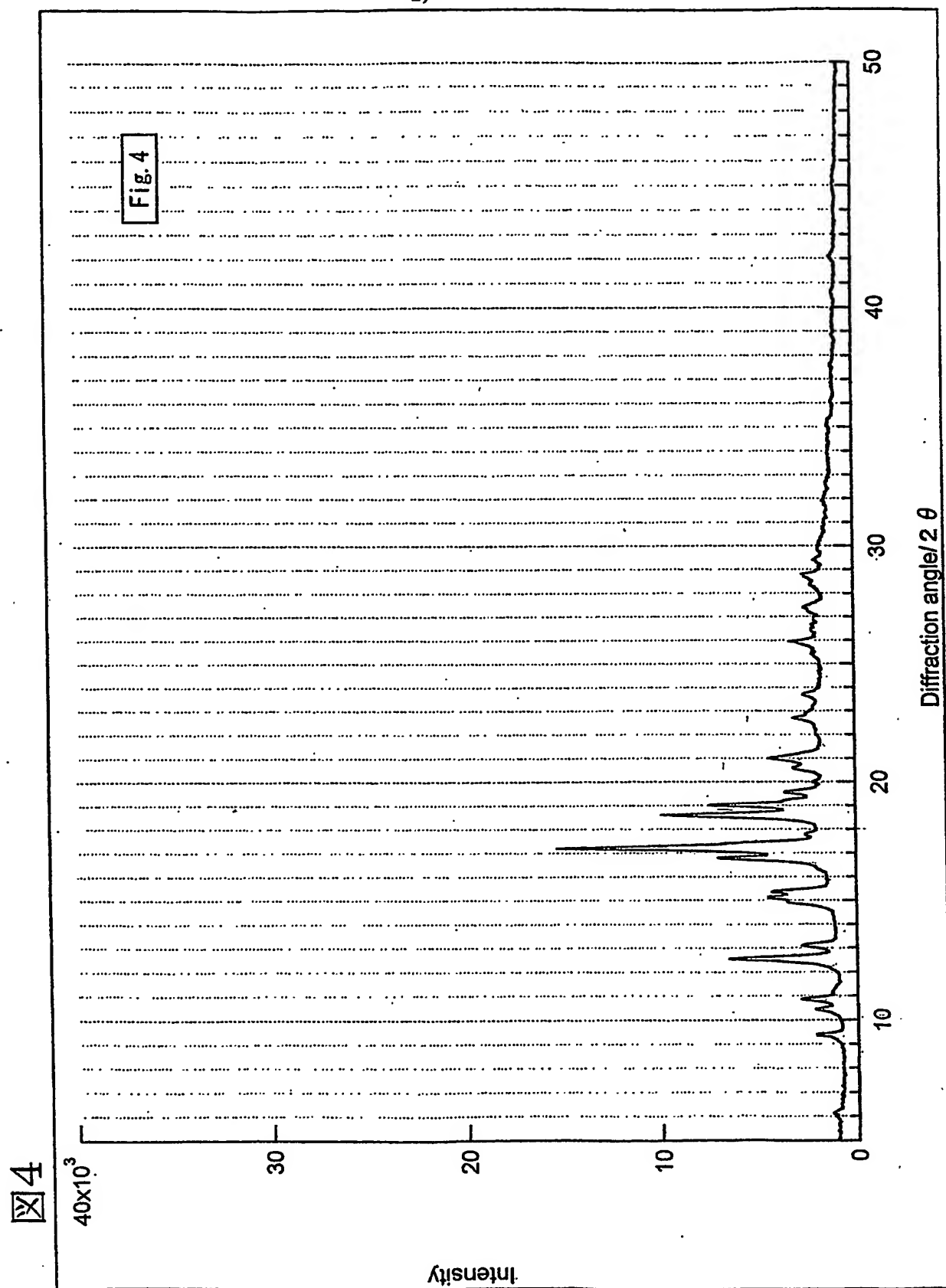
Fig. 2



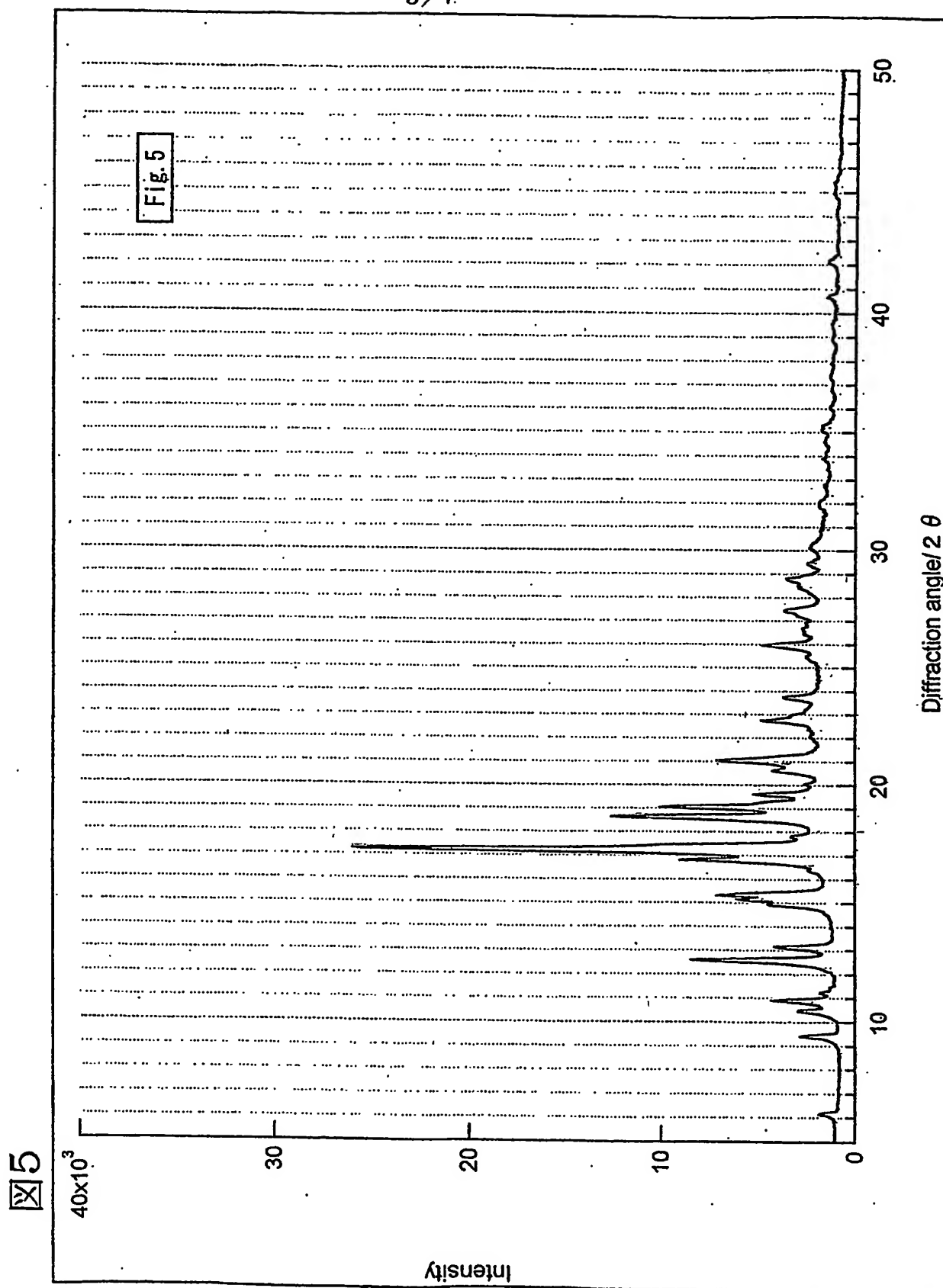
3/7



4/7

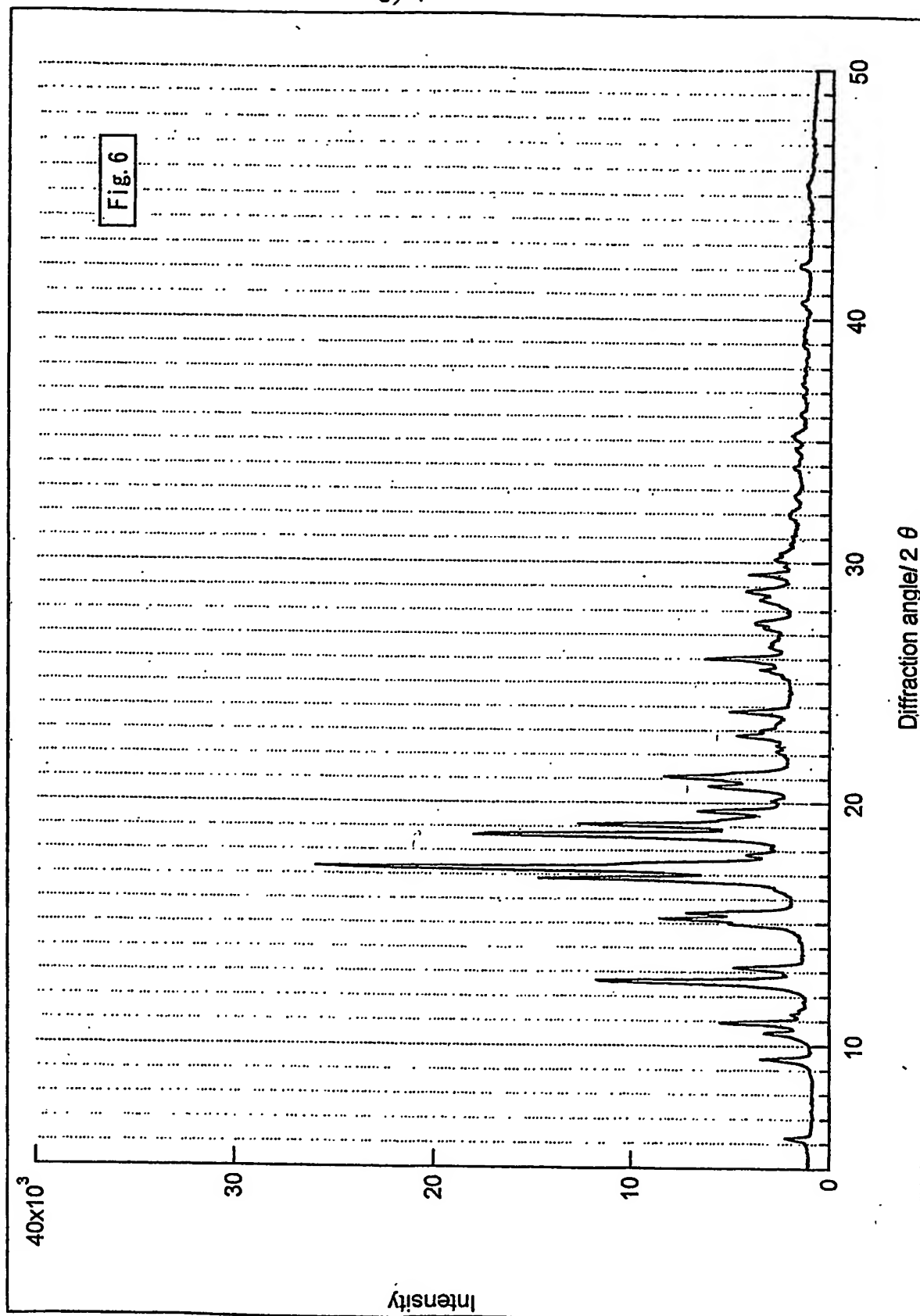


5/7



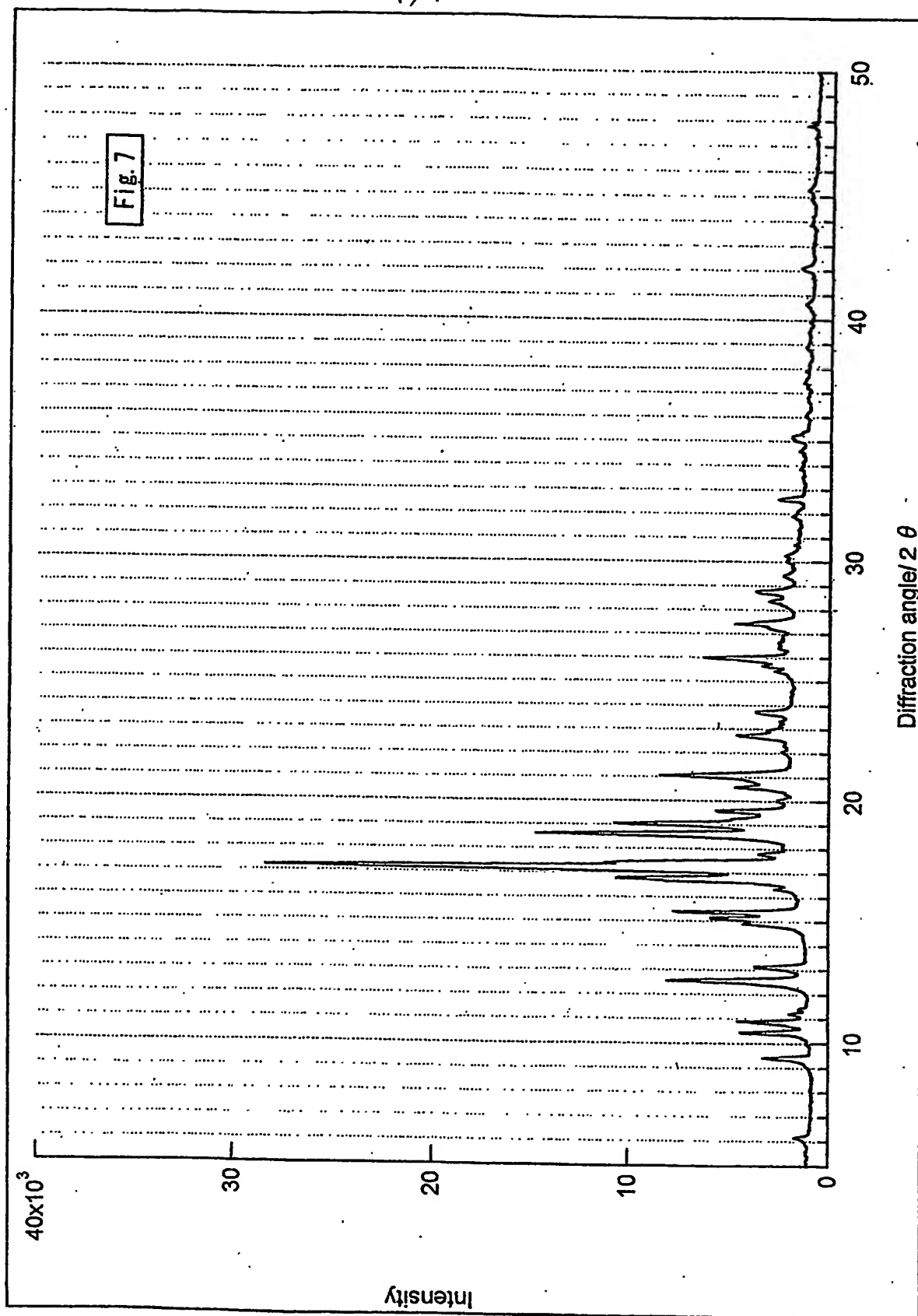
6/7

図6



7/7

図7



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000817

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D307/58, A61K31/593, A61P3/10, 3/14, 5/20, 9/12, 11/00, 17/06, 17/10, 17/14, 19/00, 19/08, 19/10, 29/00, 35/00, 43/00, B01D9/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D307/58, A61K31/593, A61P3/10, 3/14, 5/20, 9/12, 11/00, 17/06, 17/10, 17/14, 19/00, 19/08, 19/10, 29/00, 35/00, 43/00, B01D9/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95/33716 A1 (TEIJIN LTD.), 14 December, 1995 (14.12.95), Examples 2 to 15 & JP 8-134052 A example 15	1-14
Y	Edited by Nippon Kagaku Gakkai, 'Jikken Kagaku Koza 4, Kotai Butsuri Kagaku' 3rd edition, 2nd edition, Maruzen Co., Ltd., 1967 Nen Page 1 to 4	1-14
Y	Edited by Sadasuke OKANO, Takeo TAKAHASHI, 'Shin-Yakuzaigaku Soron', revised 5 edition, Kabushiki Kaisha Nankodo, 1997 Nen, page 97	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
18 March, 2004 (18.03.04)

Date of mailing of the international search report  
06 April, 2004 (06.04.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000817

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/43361 A1 (WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION), 27 July, 2000 (27.07.00), Particularly, Claim 4; lines 1 to 22 & JP 2002-535307 A Claim 4; Par. No. [0008]	1-14
Y	WO 02/44167 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 06 June, 2002 (06.06.02), In particular, Claim 5; page 2, lines 13 to 19 & JP 2002-226478 A In particular, Claims 24, 33; Par. No. [0062]	1-14
Y	WO 01/34574 A1 (OSI PHARMACEUTICALS, INC.), 17 May, 2001 (17.05.01), In particular, Claims 24, 33; page 21, lines 7 to 10 & JP 2003-523949 A In particular, Claim 5; Par. No. [0007]	1-14
Y	WO 94/02453 A1 (THE WELLCOME FOUNDATION LTD.), 03 February, 1994 (03.02.94), In particular, page 1, lines 23 to 28; page 2, lines 19 to 20 & JP 7-509239 A In particular, page 2, lower left column, lines 24 to 26; lower right column, lines 21 to 23	1-14

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D307/58, A61K31/593, A61P3/10, 3/14, 5/20, 9/12, 11/00, 17/06, 17/10, 17/14, 19/00, 19/08, 19/10, 29/00, 35/00, 43/00, B01D9/02

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D307/58, A61K31/593, A61P3/10, 3/14, 5/20, 9/12, 11/00, 17/06, 17/10, 17/14, 19/00, 19/08, 19/10, 29/00, 35/00, 43/00, B01D9/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 95/33716 A1 (TEIJIN LTD.) 1995. 12. 14, 実施例2-15, & JP 8-134052 A 実施例 1 5	1-14
Y	日本科学会編, 「実験化学講座 4・固体物理化学」第3版第2版, 丸善株式会社, 1967年, 第1-4頁	1-14
Y	岡野定輔, 高橋威夫編, 「新・薬剤学総論」改訂第5版, 株式会社南光堂, 1997年, 第97頁	1-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 03. 2004

国際調査報告の発送日

06.04.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田名部 拓也

4 P

3 2 3 0

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 00/43361 A1 (WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION) 2000.07.27, 特にclaim4, 第4頁第1-22行 & JP 2002-535307 A 請求項4, 段落番号【0008】	1-14
Y	WO 02/44167 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2002.06.06, 特にclaim 5, 第2頁第13-19行 & JP 2002-226478 A 特に請求項5, 段落番号【0007】	1-14
Y	WO 01/34574 A1 (OSI PHARMACEUTICALS, INC.) 2001.05.17, 特にclaim24, 33, 第21頁第7-10 & JP 2003-523949 A 特に請求項24, 33, 段落番号【0062】	1-14
Y	WO 94/02453 A1 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 1994.02.03, 特に第1頁第23-28行, 第2頁第19-20行 & JP 7-509239 A 特に第2頁左下欄24-26行, 右下欄第21-23行	1-14